(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 366**

(51) Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **01982656 .9**
(86) Fecha de presentación : **19.10.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1328535**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2003**

(54) Título: **Macrólidos.**

(30) Prioridad: **19.10.2000 GB 0025688**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.

(72) Inventor/es: **Alihodzic, Suleman;**
Berdik, Andrea;
Cardullo, Francesca;
Hutinec, Antun;
Lazarevski, Gorjana;
Lociuro, Sergio;
Marusic-Istuk, Zorica;
Mutak, Stjepan;
Pozzan, Alfonso y
Derek, Marko

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

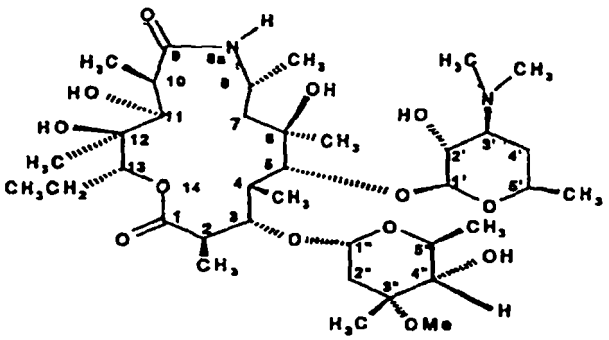
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Macrólidos.

La presente invención se refiere a nuevos macrólidos semisintéticos que poseen actividad antibacteriana. Más en concreto, esta invención se refiere a derivados de 8a-aza-8a-homoeritromicina A, a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen, y a su uso en medicina.

La 8a-aza-8a-homoeritromicina A es un macrólido de 15 miembros conocido que tiene la siguiente fórmula (A)



(A)

El documento EP 0508699 describe genéricamente, entre otros, derivados de 8a-aza-8a-homoeritromicina A modificados en la posición 4" del anillo de macrólido que tienen actividad antibacteriana.

El documento WO 99/12542 describe genéricamente, entre otros, derivados de 8a-aza-8a-homoeritromicina A modificados en la posición 4" útiles en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas respiratorias o entéricas en un animal de ganado vacuno.

El documento WO 99/51616 describe la 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A, que tiene actividad antibacteriana.

El documento WO 00/63223 describe derivados de 3-descladinosil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A modificados en la posición 3 del anillo de macrólido que tienen actividad antibacteriana.

Los inventores han descubierto nuevos derivados de 8a-aza-8a-homoeritromicina A que tienen actividad antibacteriana.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

4"-O-(4-nitrofenilacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-[3-(4-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-(p-nitrofenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-(3-trifluorometilfenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

11-morfoliniletilcarbamoil-4"-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

11-(2-piridilmetil)carbamoil-4"-O-[3-(3-quinolil)-(2-piridilmetil)propion-1-il]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-(4-(3-quinolil)butanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-5-(3-quinolil)-4-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-5-(3-quinolil)-3-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4"-O-(4-(3-quinolil)-3-butenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(5-(3-quinolil)pentanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolil)etilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-4-butenilcarbonil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

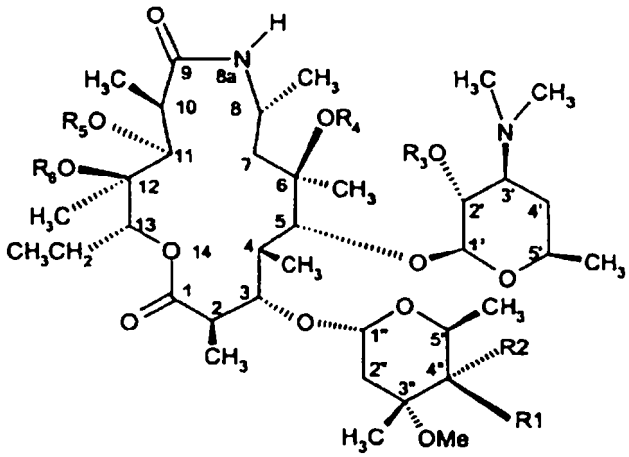
11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A

4”-O-(4-nitrofenil)acetil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A; y

4”-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-(1-(3-quinolil)propen-3-il)]-8a-aza-8a-homoeritromicina A.

Los compuestos de la invención están dentro de la fórmula general (I):



(I)

en la que

R_1 es hidrógeno, o junto con R_2 es oxo;

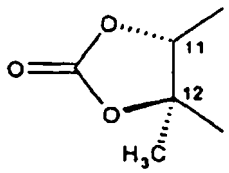
R_2 representa hidroxi, $OC(O)XR_7$, $OC(O)NHXR_7$, o R_2 junto con R_1 es un grupo oxo;

R_3 es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R_4 es hidrógeno o XR_7;

R_5 es hidrógeno, $XR_{7'}$, $C(O)XR_7$ o $C(O)NHXR_7$;

R_6 es hidrógeno, o R_5 y R_6 tomados conjuntamente con los átomos intermedios forman un carbonato cíclico que tiene la siguiente estructura



R_7 se selecciona de:

hidrógeno,

fenilo opcionalmente sustituido,

fenoxi opcionalmente sustituido,

cicloalquilo C_{3-7},

un grupo carbocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que el heteroarilo de 5 miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno y el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno,

un grupo heterorocíclico de 5-6 miembros,

o

R_7 representa un heteroarilo bicíclico condensado opcionalmente sustituido que contiene 9 ó 10 miembros del anillo que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno;

X se selecciona de:

un enlace, alquileno C_{1-12} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4}, un halógeno, un hidroxi, o con un NR_8R_9), alquenilo C_{2-12} (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de alcoxi C_{1-4}, halógeno, hidroxi, o con un grupo NR_8R_9), o X representa una grupo $(CH_2)pY(CH_2)q$, en el que Y es C(O), O, S(O)n o NR_8;

R_8 y R_9 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de:

fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4} o nitro,

un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

hidroxi,

oxo,

carboxi

o

R_8 y R_9 representan independientemente un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_{1-4}, o un grupo protector de nitrógeno;

n es 0 o un número entero de 1 a 2;

p es un número entero de 1 a 12; q es 0 o un número entero de 1 a 11, con la condición de que la suma de p y q es un número entero de 1 a 12; con la condición de que

i) cuando R_2 es OH, R_4 no es metilo,

ii) cuando R_2 es OH, R_4, R_6 y R_5 no son al mismo tiempo hidrógeno,

iii) cuando R_2 junto con R_1 es un grupo oxo, R_4, R_6 y R_5 no son al mismo tiempo hidrógeno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, alquil- o arilsulfonatos (por ejemplo, metansulfonatos o p-toluensulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, succinatos, tartratos, fumaratos y maleatos.

Los solvatos pueden ser, por ejemplo, hidratos.

En lo sucesivo las referencias a un compuesto según la invención comprenden tanto los compuestos de la invención como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, junto con sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de la invención y sus sales pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la invención incluye todos estos solvatos.

Los compuestos en los que R_3 representa un grupo protector de hidroxilo son, en general, intermedios para la preparación de otros compuestos de fórmula (I).

La expresión alquilo C_{1-4}, tal como se utiliza en la presente, como grupo o como parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1-metiletilo o 2-metilpropilo.

La expresión alquileno C_{1-6} pretende incluir, pero no se limita a alquileno C_{1-4} y sus homólogos superiores que tienen 5 ó 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pentileno, 2-metilbutileno, hexilo, 2-metilpentileno, dimetilpropileno.

La expresión alquileno C_{1-12} pretende incluir, pero no se limita a alquileno C_{1-6} y sus homólogos superiores que tienen de 7 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, n-heptileno, n-octileno, n-nonileno, n-decileno, n-undecileno y n-dococileno.

La expresión cadena de alquenilo C_{2-12} se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace; los ejemplos de tales grupos incluyen 2-propenilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo y similares.

La expresión grupo cicloalquilo C_{3-7} significa un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Cuando el grupo OR_3 es un grupo hidroxilo protegido, de forma conveniente es un grupo éter o aciloxi. Los ejemplos de grupos éter particularmente adecuados incluyen aquellos en los que R_3 es un trialquilsililo (es decir, trimetilsililo). Cuando el grupo OR_3 representa un grupo aciloxi, entonces los ejemplos de grupos R_3 adecuados incluyen alcanoílo (es decir, acetilo o benzoílo).

Cuando R_7 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, éste incluye furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo, piridinio, piridazinilo o pirimidinilo.

Cuando R_7 es un grupo heterocíclico de 5-6 miembros que está saturado o insaturado, éste puede ser un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo.

El término halógeno se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión grupo alcoxi C_{1-4} puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi.

Cuando R_7 es un grupo carbocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, éste se refiere a un sistema de anillos carbocíclico bíciclico 5,6/6,5 ó 6/6 que puede estar saturado o insaturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo.

Cuando R_7 es un heteroarilo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros, éste incluye quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, 1,3-benzodioxazolilo, indolilo, benzotiazolilo, furilpiridina, oxazolopiridilo, benzofuranilo o benzotiofenilo.

Cuando R_7 es un fenilo sustituido, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido, o un grupo fenoxi sustituido, esto se refiere a un grupo que está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de:

> halógeno, un grupo alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi, nitro, ciano, amino, (alquil C_{1-4})amino o di(alquil C_{1-4})amino, o

con uno o dos $(CH_2)mR_{10}$, en el que m es cero o un número entero de 1 a 4, y R_{10} es un grupo seleccionado de:

> hidroxi, alcoxi C_{1-4}, (alcanoil C_{1-4})amino, $NR_{8a}R_{9a}$ (en el que R_{8a} y R_{9a} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}), fenilo, fenoxi, heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, y heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

Cuando R_7 es un anillo carbocíclico bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido, o es un grupo bicíclico condensado de 9 a 10 miembros sustituido, esto se refiere a un grupo que está sustituido con uno a dos grupos seleccionados de alquilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo y NR_8R_9.

Cuando R_8 y R_9 representan independientemente un grupo protector de nitrógeno, éste es, de forma conveniente, alcoxicarbonilo, por ejemplo, t-butilcarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo, o 2-trimetilsililetoximetilo.

Otros compuestos dentro del alcance de la fórmula general (I) incluyen:

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-nitrofenilacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolil)etilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-(3-quinolil)butanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(5-(3-quinolil)pentanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-5-(3-quinolil)-4-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-4-butenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-(3-quinolil)-3-butenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-nitrofenil)acetil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(p-nitrofenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A.

Los compuestos según la invención presentan también un amplio espectro de actividad antibacteriana contra una amplia gama de microorganismos patógenos clínicos. Por ejemplo, usando un ensayo convencional de microvaloración de disoluciones seriadas de cultivos, se ha encontrado que los compuestos de la invención muestran niveles útiles de actividad contra un amplia gama de microorganismos patógenos que incluyen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*.

Además, los compuestos de la invención son también activos contra patógenos intracelulares, tales como las especies *Chlamydia pneumonia*, *Clamydia spp*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumonia*.

Por tanto, se pueden emplear los compuestos de la invención para tratar diversas enfermedades producidas por bacterias patógenas en seres humanos y en animales.

Por tanto, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención o su fisiológicamente aceptable para su uso en terapia.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención o su sal fisiológicamente aceptable, para la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas sistémicas o tópicas en el cuerpo de un ser humano o de un animal.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal no humano para combatir infecciones bacterianas, comprendiendo dicho método administrar al cuerpo una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o su sal fisiológicamente aceptable.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la invención pueda administrarse como agente químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración mediante cualquier vía conveniente para un uso en medicina humana o veterinaria y, por tanto, la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para su uso en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden presentarse para su uso de manera convencional con la ayuda de uno o más vehículos o excipientes adecuados. Las composiciones de la invención incluyen las que están en una forma especialmente formulada para su uso parenteral, oral, bucal, rectal, tópico, mediante implante, uso oftálmico, nasal o genitourinario.

Los compuestos según la invención pueden formularse para su uso en medicina humana o veterinaria mediante inyección (por ejemplo, mediante infusión o inyección intravenosa en embolada, o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y pueden presentarse en formas de dosis unitarias, en ampollas o en otros recipientes de dosis unitaria o en recipientes multidosis, si es necesario añadiendo un conservante. Las composiciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo estéril para reconstituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes del uso.

Los compuestos de la invención también pueden presentarse para su uso humano o veterinario en una forma adecuada para la administración oral o bucal, por ejemplo en forma de disoluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o en forma de un polvo seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes del uso, opcionalmente con agentes aromatizantes y colorantes. También pueden usarse composiciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas, píldoras, bolos, polvos, pastas, granulados, balas o preparaciones de premezcla. Las composiciones sólidas y líquidas para un uso oral pueden prepararse según métodos bien conocidos en la

técnica. Estas composiciones también pueden contener uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral en medicina veterinaria en forma de una bebida líquida, tal como una disolución, suspensión o dispersión del ingrediente activo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden formularse, por ejemplo, como supositorios que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales para un uso en medicina humana o veterinaria, o como supositorios vaginales que contienen, por ejemplo, bases de supositorios vaginales convencionales.

Los compuestos según la invención pueden formularse para la administración tópica, para un uso en medicina humana o veterinaria, en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, champús, polvos (incluyendo polvos para pulverización), supositorios vaginales, tampones, pulverizados, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas oftálmicas, óticas o nasales) o formulaciones epicutáneas.

Los pulverizados en aerosol, de modo conveniente, se administran desde envases presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

Para la administración tópica mediante inhalación, los compuestos según la invención pueden administrarse para su uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica pueden contener también otros ingredientes activos, tales como corticosteroides o agentes antifúngicos, según convenga.

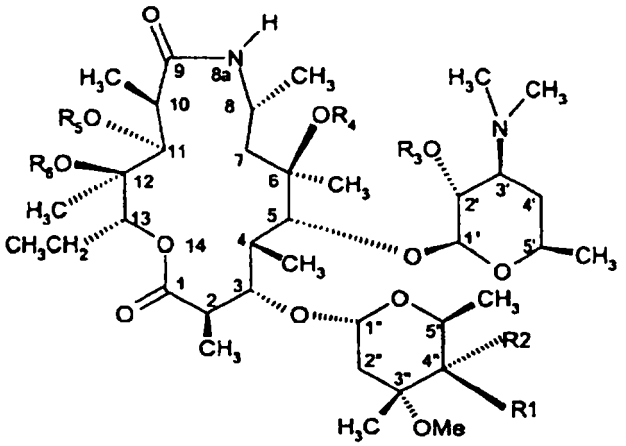
Las composiciones pueden contener de 0,01 a 99% del material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición contendrá, en general, 0,01-10%, más preferiblemente 0,01-1% del material activo.

Para la administración sistémica, la dosis diaria empleada para el tratamiento de seres humanos adultos variará de 2 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 5 a 60 mg/kg de peso corporal, que puede administrarse en 1 a 4 dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del paciente. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad preferiblemente contendrá de 200 mg a 1 g de ingrediente activo.

La duración del tratamiento vendrá dictada por la velocidad de respuesta, en lugar de por un número arbitrario de días.

Los compuestos de un tipo general como los de la invención y sus sales pueden prepararse mediante el método general indicado a continuación. Estos compuestos están representados por los compuestos de fórmula (I) que aparecen a continuación. En la siguiente descripción, los grupos R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, X, Y, n, m, p y q tienen el significado definido para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo $OC(O)XR_7$ pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es hidroxi



(I)

$HOC(O)XR_7$ (II)

con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico (II), seguido, si es necesario, por la posterior eliminación del grupo protector de hidroxilo R_3.

Los derivados activados adecuados del grupo carboxilo incluyen los correspondientes haluros de acilo, los anhídridos mixtos o un éster activado, tal como un tioéster.

La reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico adecuado, tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano) o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base terciaria, tal como dimetilaminopiridina o trietilamina, y a una temperatura en el intervalo de 0ºC a 120ºC.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo $OC(O)NHXR_7$ pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es hidroxi, con un derivado de isocianato (III) $R_7XNC(O)$ (III), seguido, si es necesario, de la posterior eliminación del grupo protector de hidroxilo R_3.

La reacción con el compuesto (III) se realiza, de forma conveniente, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 junto con R_1 es un grupo oxo pueden prepararse mediante la oxidación del compuesto de fórmula (I) en la que R_2 es hidroxi, utilizando un procedimiento de Moffat-Pfitzner modificado.

Un agente oxidante adecuado incluye dimetilsulfóxido de N,N-dimetilaminopropil-3-etil-carbodiimida. La reacción se lleva a cabo, de forma conveniente, en presencia de trifluoroacetato de piridinio en un disolvente clorado, tal como cloruro de metileno a una temperatura de -10ºC a 25ºC.

Como alternativa, la oxidación puede llevarse a cabo utilizando un reactivo de peryodinano de Dess Martin.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 y/o R_4 es un grupo XR_7 pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I) en la que R_4 representa hidrógeno y R_5 representa un grupo protector de hidroxilo adecuado, XR_7, $C(O)XR_7$ o $C(O)NHXR_7$, o en la que R_5 es hidrógeno y R_4 es un grupo protector de hidroxilo adecuado o un grupo XR_7, R_2 es un hidroxi protegido, $OC(O)XR_7$, $OC(O)NHXR_7$, o R_2 junto con R_1 es un grupo oxo, con un compuesto alquilante de fórmula (IV) $L\text{-}XR_7$ (IV) en la que L es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un sulfonilo (por ejemplo, tosilo, metansulfonilo), en presencia de una base, seguido de la eliminación de un grupo protector de hidroxilo.

La reacción con el compuesto (IV) se realiza preferentemente en un disolvente, tal como un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo, y similares.

Los ejemplos de bases que pueden utilizarse incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de tetraalquilamonio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 y/o R_4 es un grupo XR_7 pueden prepararse mediante modificación química de compuestos de fórmula (I) inicialmente preparados, en la que XR_7 es un grupo 2-propenilo (en lo sucesivo se denominan derivados de 2-propenilo).

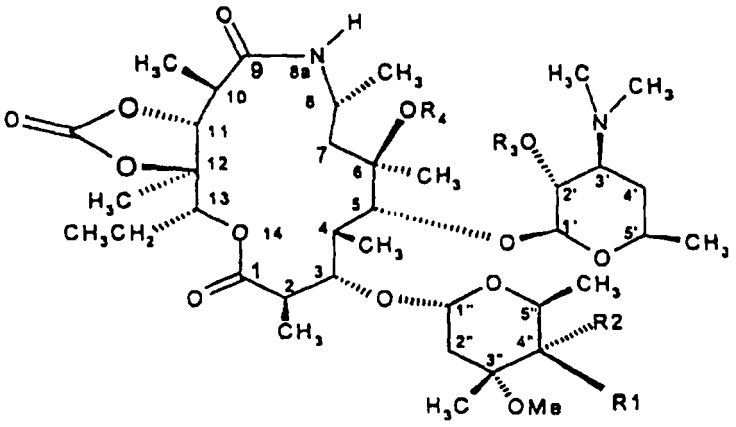
Los ejemplos de modificaciones químicas de derivados de 2-propenilo incluyen, pero no se limitan a la reducción catalítica para producir compuestos de la invención en los que XR_7 es un grupo propilo, que entonces pueden tratarse con tetraóxido de osmio para obtener compuestos en los que XR_7 es 2,3-dihidroxilpropilo que, a su vez, pueden funcionalizarse aún más, por ejemplo, mediante esterificación con un agente acilante, tal como cloruro de acilo o anhídrido de acilo, para producir compuestos de fórmula (I) en la que X es una cadena de 2-hidroxipropiloxi.

Los derivados de 2-propenilo pueden convertirse en compuestos de la invención en los que XR_7 es un grupo R_7 de 2-propenilo, haciéndolos reaccionar con un compuesto de haluro R_7 bajo la condición de Heck, según se describe en Organic Reactions,1982, 27, 345-390.

Como alternativa, los derivados de 2-propenilo pueden oxidarse, por ejemplo, con ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente aprótico, para producir los correspondientes compuestos de epoximetilo, que pueden abrirse con compuestos nucleófilos, tales como aminas o compuestos heteroarílicos que contienen N, para producir compuestos de fórmula (I) en la que XR_7 es un grupo que contiene N.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 es un grupo $OC(O)(CH_2)_2Y(CH_2)qR_7$ en el que Y es O o NHR_8 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 es OC(O)acriloílo, con un compuesto de fórmula (V) $HY(CH_2)qR_7$(V) en la que Y es O o NHR_8. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 es un $C(O)NHXR_7$, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 y R_6 junto con los átomos intermedios forman un carbonato cíclico (Ia), con derivados de amino de fórmula (VI) seguido, si es necesario, de la posterior eliminación del grupo protector de hidroxilo R_3.



(Ia)

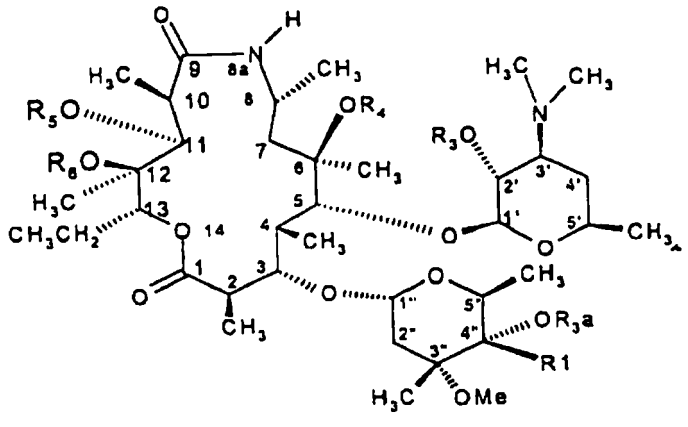
NH_2XR_7(VI)

La reacción se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una amina tericiaria, tal como trietilamina, piridina, y en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, un halohidrocarburo (por ejemplo diclorometano), un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano), acetonitrilo o acetato de etilo, y similares.

Como alternativa, puede obtenerse un compuesto de fórmula (I) en la que R_5 es un grupo $C(O)XR_7$ a partir de un compuesto de fórmula (I) en la que R_5 es un grupo hidrógeno, mediante la reacción con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico (II) empleando las condiciones de reacción descritas anteriormente, seguido, si es necesario, de la posterior eliminación del grupo protector de hidroxilo R_3.

En otro proceso, los compuestos de fórmula (Ia) en la que R_5 y R_6 junto con los átomos intermedios forman un carbonato cíclico como se definió anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 es un grupo hidrógeno, con carbonato de etileno o 1,1'-carbonildiimidazol, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o sodio, hidroxi sodio, o hidruro de sodio, seguido por la posterior eliminación del grupo protector de hidroxilo R_3. La reacción se lleva a cabo, de forma conveniente, en un disolvente prótico, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano), acetato de etilo o N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 es un grupo XR_7, $C(O)XR_7$ o $C(O)NHXR_7$ y R_2 es hidroxi, pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Ib) en la que R_5 es un hidrógeno y R_3 y R_{3a} son un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente



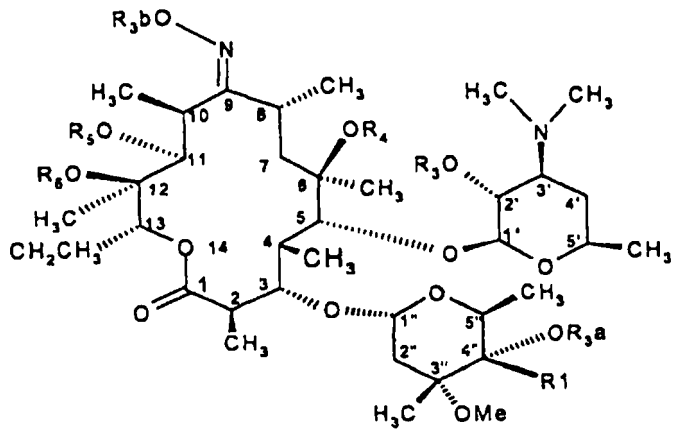
(I b)

con un compuesto alquilante de fórmula (IV) $L\text{-}XR_7$ como se definió anteriormente, un derivado de isocianato R_7XNCO (III), o con un derivado activado adecuado del ácido carboxílico $HOC(O)XR_7$ (II), respectivamente. La reacción se lleva a cabo, de forma conveniente, bajo la condición descrita anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 es un grupo XR_7, $C(O)XR_7$ o $C(O)NHXR_7$.

Los compuestos de fórmula (Ib), tal como se definió anteriormente, pueden obtenerse a partir de compuestos (Ib) en los que R_3 y R_{3a} son hidrógeno, mediante una reacción con un reactivo protector de hidroxi adecuado.

Los reactivos protectores de hidroxi adecuados son los descritos por T.W. Greeno y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Son, Inc. 1991, que se incorpora como referencia. Los ejemplos de reactivos protectores de hidroxi adecuados incluyen anhídrido acético, anhídrido benzoico o un cloruro de trialquilsililo en un disolvente prótico. Los ejemplos de disolventes apróticos son diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano y similares.

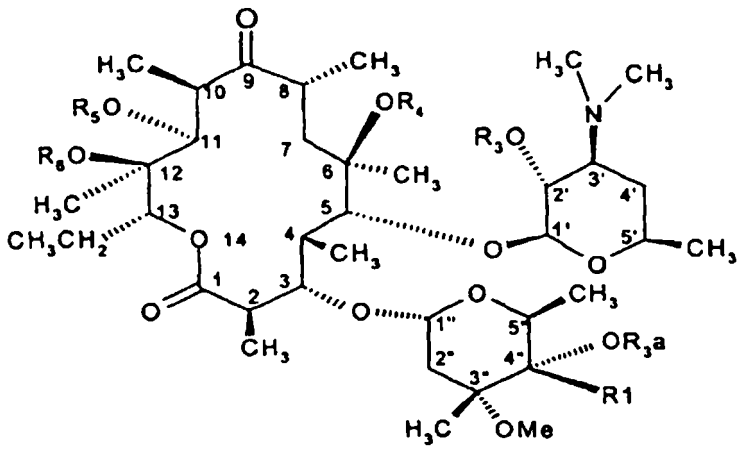
Los compuestos de fórmula (I) en la que R_5 y R_3 son hidrógeno y R_2 es hidroxi pueden obtenerse mediante redisposición de Beckmann de los derivados de oxima de eritromicina A (VII) en los que R_{3b}, R_3 y R_{3a} son hidrógeno.



(VII)

Los ejemplos de reactivos adecuados que catalizan la redisposición de Beckmann incluyen haluros de alquilsulfonilo, tales como cloruro de metansulfonilo, o haluros de arilsulfonilo, tales como cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de fenilsulfonilo y similares. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente y en presencia de una base inorgánica (por ejemplo bicarbonato de sodio o carbonato de potasio), o de una base orgánica, tal como piridina. Los disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos, tales como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, por ejemplo diclorometano o acetonitrilo, o mezclas acuosas, tales como acetona-agua o dioxano-agua.

Los compuestos de oxima (VII) pueden prepararse mediante oximación de los oxoderivados (VIII) en los que R_3 y R_{3a} son hidrógeno, utilizando métodos análogos a los descritos en el documento USP 6110965.



(VIII)

Los compuestos (VIII) en los que R_4 es XR_7 pueden prepararse mediante alquilación de los compuestos de fórmula (VII) en la que R_4 es hidrógeno, R_{3b} es un grupo protector de oxima, y R_3 y R_{3a} son un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fórmula (IV) L-XR_7 (IV) en la que L es un grupo saliente adecuado, utilizando los procedimientos descritos anteriormente para obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R_5 y/o R_4 es XR_7, seguido de la posterior eliminación del grupo protector de oxima. Un grupo protector de oxima adecuado es R_{3b}, por ejemplo isopropilciclohexilo.

Los compuestos de fórmula (II), (III), (IV) y (VIII) en los que R_4 es hidrógeno pueden prepararse mediante métodos análogos a los utilizados para compuestos conocidos.

Cuando se desea aislar un compuesto de la invención como una de sus sales, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable, esto se puede conseguir haciendo reaccionar el compuesto de la invención en forma de la base libre con una cantidad apropiada del ácido adecuado y en un disolvente adecuado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un éter (por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano).

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse también a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de la invención utilizando métodos convencionales.

Los grupos protectores de hidroxilo y de oxima pueden eliminarse mediante procedimientos convencionales muy conocidos, tales como los descritos en T.W. Greene y P.G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Son, Inc. 1991. Por ejemplo, cuando R_{3a} y R_3 son un grupo trialquilsililo, éste se puede eliminar mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio y ácido acético, o mediante una reacción con una fuente de iones fluoruro, tal como tris(fluoruro de hidrógeno) de trietilamina, o este proceso se lleva a cabo de forma conveniente en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo. De forma similar, cuando R_{3a} o R_3 es alcanoílo (es decir, acetilo o benzoílo), éstos pueden ser eliminados mediante un tratamiento con un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol).

El grupo protector de nitrógeno puede eliminarse mediante procedimientos convencionales muy conocidos, tales como los descritos en T.W. Greene y P.G.M Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Son, lnc. 1991. Así, por ejemplo, cuando R_8 y R_9 representan independientemente un grupo alcoxicarbonilo, pueden eliminarse mediante hidrólisis ácida.

Para que la invención pueda entenderse completamente, se ofrecen los siguientes ejemplos únicamente a modo de ilustración.

En las preparaciones y ejemplos, a menos que se indique lo contrario:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de p.f. Büchi y están sin corregir. Todas las temperaturas están indicadas en ºC.

Los espectros de infrarrojos se midieron en disoluciones de cloroformo-d1 en un instrumento FT-IR.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en Bruker Avance DPX 300 y DRX 500 como disoluciones en cloroformo d-1, a menos que se indique lo contrario.

Los desplazamientos químicos se indican en ppm. Los espectros de micromasas MS se registraron en Platform LCZ.

La cromatografía en columna fue llevada a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstaadt, Alemania).

Las disoluciones se secaron sobre sulfato sódico anhidro o carbonato de potasio. “Petróleo” se refiere a éter de petróleo, p.e. 40-60ºC.

El cloruro de metileno se redestiló; el tetrahidrofurano, el acetato de etilo y la DMF se secaron sobre tamices moleculares activados.

En el texto, se utilizan las siguientes abreviaturas: PE=éter de petróleo, EE=éter etílico, EA=acetato de etilo, CH=ciclohexano, DCM=diclorometano, MeCN=acetonitrilo, THF=tetrahidrofurano, DMF=N,N-dimetilformamida, MeOH=alcohol metílico, NMP=1-metil-2-pirrolidinona, TEA=trietilamina, DMAP=dimetilaminopiridina, EDC=1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Intermedio 1

9(Z)-[O-(1-isopropoxiciclohexil)oxima de la 6-O-alil-2’,4”-bis-O-trimetilsilil-eritromicina A

A una disolución a 0ºC de 9(Z)-[O-(1-isopropoxiciclohexil)oxima] de la 2’,4”-bis-*O*-trimetilsilileritromicina A (2,5 g) en 40 ml de DMF se le añadió bromuro de alilo recién destilado (1,3 ml). Después de aproximadamente 5 minutos se añadió hidróxido de potasio (0,64 g) de forma discontinua durante aproximadamente 20 minutos. Después de 2 hr la reacción se extinguió con una disolución al 20% de hidróxido de sodio (40 ml), se añadio hexano (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con hexano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título (2,3 g).

TLC (acetona/hexano/TEA=1/5/0,001) Rf 0,49, MS (M+H) 1055.

Intermedio 2

(E)(Z)9-oxima de la 6-O-alileritromicina A (2a y 2b)

Una mezcla del intermedio 1 (2,3 g), MeOH (30 ml), agua (60 ml) y ácido acético (pH 5) se agitó durante 24 hr a temperatura ambiente. Se evaporó el MeOH a presión reducida y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml) a pH 9,8. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo el *compuesto del título* como una mezcla de las 9(Z)- y 9(E)-oximas. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 60:30:2) para obtener

9(*E*)-oxima (2a) (0,59 g)

Rf 0,647, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 100:100:20, MS (M+H) 790,1, RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,77 (H-8), 2,61 (H-10), 3,94 (6-O$\underline{CH_2}$), 5,92 (6-OCH$_2\underline{CH}$), 5,12 (6-O-CH$_2$CH=$\underline{CH_2}$); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,3 (C-8), 32,9 (C-10), 79,2 (C-6), 65,7 (6-O$\underline{CH_2}$), 136,5 (6-OCH$_2\underline{CH}$), 115,5 (6-O-CH$_2$CH=$\underline{CH_2}$); y

9(*Z*)-oxima (2b) (0,3 g)

Rf 0,571, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 100:100:20, MS (M+H) 790,1, RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,79 (H-8), 2,71 (H-10), 4,10 (6-O$\underline{CH_2}$), 5,91 (6-OCH$_2\underline{CH}$), 5,11 (6-O-CH$_2$CH=$\underline{CH_2}$); RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 38,6 (C-8), 34,2 (C-10), 79,3 (C-6), 65,1 (6-O$\underline{CH_2}$), 136,1 (6-OCH$_2\underline{CH}$), 116,0 (6-O-CH$_2$CH=$\underline{CH_2}$).

Intermedio 3

2'-O-acetil-4"-O-trimetilsilil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

La 8a-aza-8a-homoeritromicina A (1,1 g, 0,0015 mol) se disolvió en DCM (40 ml), después se añadió anhídrido acético (1 eqv.) y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de NaHCO3 (20 ml) y agua (20 ml). Después de la evaporación del disolvente hasta la sequedad se obtuvo la 2'-O-acetil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (1,0 g) que se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió hasta 0-5ºC. Después se añadió piridina (0,31 ml) y cloruro de trimetilsililo (0,33 ml) y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con NaH_2PO_4, agua y salmuera, y se redujo hasta la sequedad al vacío, produciendo 0,94 g del *compuesto del título*. MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 863.

Ejemplo 1

4"-O-(4-nitrofenilacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 4-nitrofenilacético (0,25 g) en DCM (3 ml) se le añadió trietilamina (0,130 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. A la disolución de reacción enfriada se le añadió cloruro de pivaloílo (0,115 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,3 ml) y después 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (0,25 g). La mezcla resultante se agitó durante 6 hr, durante las cuales se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), después se añadió DCM (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo marrón se purificó mediante una cromatografía en columna con EtOAc-hexano-Et2N=6:2:0,02, para obtener 290 mg de un producto espumoso marrón que se disolvió en MeOH (15 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-DCM-amoniaco=5:90:0,5) para obtener el *compuesto del título* (120 mg) como un sólido de color marrón-amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 926,9.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 (H-Ph), 7,49 (H-Ph), 5,69 (8a-CONH), 5,07 (H-1"), 4,947 (H-13), 4,71 (H-4"), 4,55 (H-1'), 4,38 (H-5"), 4,17 (H-8), 3,99 (H-3), 3,83 (H-$\underline{CH_2}$Ph), 3,74 (H-5'), 3,73 (H-$\underline{CH_2}$Ph), 3,68 (H-5), 3,49 (H-11), 3,31 (H-3"-OMe), 3,28 (H-2'), 3,16 (H-OMe), 2,72 (H-3'), 2,70 (H-2), 2,48 (3'-NMe2), 2,39 (H-2"a), 2,29 (H-10), 1,93 (H-14a), 1,93 (H-4), 1,91 (H-4'a), 1,66 (H-7a), 1,63 (H-2"b), 1,54 (H-7b), 1,46 (H-14b), 1,36 (H-6Me), 1,31 (H-4'b), 1,24 (H-2Me), 1,20 (H-5'Me), 1,18 (H-10Me), (H-5"Me), 1,14 (H-8Me), 1,12 (H-3"Me), 1,06 (H-4Me), 1,04 (H-12Me), 0,90 (H-15).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,2, 174,4, 169,9, 147,3, 140,8, 130,3, 123,8, 102,3, 95,4, 80,3, 79,8, 78,8, 77,4, 77,2, 74,3, 73,0, 70,8, 70,4, 67,9, 65,5, 62,8, 51,8, 49,5, 45,4, 42,9, 42,4, 42,2, 41,0, 40,8, 35,1, 23,8, 21,6, 21,6, 21,2, 17,9, 16,2, 15,0, 11,2, 9,7, 9,5

Ejemplo 2

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2’-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (500 mg) en DMC (5 ml) y DMF seca (7,5 ml) se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (740 mg) y la suspensión blanca resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió hidrocloruro de EDC (720 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (75 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (30 ml), después se añadió DCM (20 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con DMC (2 x 20 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío.

El residuo marrón se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-EA=8:2) para obtener el *compuesto del título* (420 mg) como un sólido de color amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 945,1.

RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,11 (Q-2), 8,24 (Q-4), 8,12 (Q-8), 7,89 (Q-CH=CH), 7,87 (Q-5), 7,78 (Q-7), 7,61 (Q-6), 6,71 (Q-CH=CH), 5,69 (8a-CONH), 5,11 (H-1”), 4,97 (H-13), 4,85 (H-4”), 4,56 (H-1’), 4,47 (H-5”), 4,19 (H-8), 4,01 (H-3), 3,79 (H-5’), 3,71 (H-5), 3,52 (H-11), 3,37 (H-3”-OMe), 3,20 (H-2’), 3,18 (s, 6-OMe), 2,71 (H-2), 2,61 (H-3’), 2,45 (H-2”a), 2,35 (3’-NMe2), 2,27 (H-10), 1,93 (H-10), 1,93 (H-14a), 1,74 (H-4’a), 1,69 (H-7a), 1,69 (H-2”b), 1,59 (H-7b), 1,47 (H-14b), 1,38 (H-6Me), 1,29 (H-4’b), 1,24 (H-2Me), 1,23 (H-5’Me), 1,20 (H-5”Me), 1,19 (H-3”Me), 1,18 (H-10Me), 1,13 (H-12Me), 1,13 (H-8Me), 1,11 (H-4Me), 0,9 (H-15).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,1, 174,4, 166,2, 148,7, 148,6, 142,4, 136,1, 130,8, 129,5, 128,4, 127,7, 127,2(2C), 119,3, 102,7, 95,6, 80,3, 79,2, 78,8, 77,8, 77,2, 74,3, 73,1, 70,9, 70,4, 68,2, 65,5, 63,1, 51,8, 49,6, 45,6, 43,0, 42,4, 42,3, 41,0, 40,41, 39,4, 35,2, 29,4, 23,8, 21,7, 21,7, 21,5, 21,2, 17,9, 16,2, 15,1, 14,1, 11,2, 9,6, 9,5.

Ejemplo 3

4”-O-[3-(4-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2’-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (50 mg) en DMC (1 ml) y DMF seca (1 ml) se le añadió ácido 3-(4-quinolil)acrílico (740 mg) y la suspensión blanca resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió hidrocloruro de EDC (73 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (10 ml), después se añadió DCM (10 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en MeOH (15 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-EA=8:2) para obtener el *compuesto del título* (30 mg) como un sólido de color amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 944,7.

RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,97 (Q-2), 8,50 (Q-CH=CH), 8,17 (Q-8), 8,16 (Q-7), 7,79 (Q-7), 7,65 (Q-6), 7,54 (Q-3), 6,67 (Q-CH=CH), 5,66 (8a-CONH), 5,12 (H-1”), 4,96 (H-13), 4,87 (H-4”), 4,55 (H-1’), 4,46 (H-5”), 4,17 (H-8), 4,02 (H-3), 3,78 (H-5’), 3,71 (H-5), 3,51 (H-11), 3,37 (H-3”-OMe), 3,23 (H-2’), 3,18 (6-OMe), 2,71 (H-2), 2,68 (H-3’), 2,46 (H-2”a), 2,37 (3’-NMe2), 2,27 (H-10), 1,93 (H-4), 1,93 (H-14a), 1,76 (H-4’a), 1,70 (H-2”b), 1,67 (H-7a), 1,56 (H-7b), 1,47 (H-14b), 1,37 (H-6Me), 1,29 (H-4’b), 1,23 (H-5’Me), 1,203 (H-2Me), 1,20 (H-3”Me), 1,20 (H-3”Me), 1,20 (H-2”Me), 1,19 (H-10Me), 1,13 (H-8Me), 1,13 (H-12Me), 1,10 (H-4Me), 0,9 (H-15).

RMN de ^{13}C NMR-spektar (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,2, 174,4, 165,8, 150,2, 148,8, 140,6, 139,7, 130,4, 129,9, 127,5, 125,9, 123,7, 123,2, 118,1, 102,5, 95,5, 80,3, 79,5, 78,9, 77,6, 77,2, 74,3, 73,2, 70,9, 70,5, 68,1, 65,5, 63,1, 51,9, 49,6, 45,6, 43,0, 42,5, 42,2, 41,1, 40,4, 35,2, 29,7, 23,9, 21,7, 21,3, 18,0, 16,2, 15,1, 11,2, 9,7, 9,5.

Ejemplo 4

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2’-O-acetil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (500 mg) en DMC (5 ml) y DMF seca (7,5 ml) se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (740 mg) y la suspensión blanca resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió hidrocloruro de EDC (720 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (75 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (30 ml), después se añadió DCM (20 ml) y el pH de la disolución resultante

se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-EA=8:2) para obtener el *compuesto del título* (250 mg) como un sólido de color amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 930,6.

RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,101 (Q-2), 8,25 (Q-4), 8,11 (Q-8), 7,90 (Q-5), 7,89 (Q-CH=CH), 7,78 (Q-7), 7,61 (Q-6), 6,68 (Q-CH=CH), 6,06 (8a-CONH), 5,18 (H-1"), 4,94 (H-13), 4,86 (H-4"), 4,61 (H-1'), 4,45 (H-5"), 4,38 (H-3), 4,20 (H-8), 3,87 (H-5'), 3,62 (H-5), 3,52 (H-11), 3,35 (H-3"-OMe), 3,24 (H-2'), 2,68 (H-3'), 2,66 (H-2), 2,65 (s, 6-OMe), 2,43 (H-2"a), 2,41 (3'-NMe2), 2,37 (H-10), 1,94 (H-4), 1,91 (H-14a), 1,83 (H-4'a), 1,69 (H-2"b), 1,60 (H-7a), 1,53 (H-7b), 1,44 (H-14b), 1,41 (H-6Me), 1,29 (H-4'b), 1,22-1,18 (8Me, 5'Me, 5"Me, 2Me, 3"Me y 10 Me), 1,11 (H-4Me), 1,10 (12Me), 0,91 (H-15).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,4, 176,2, 165,8, 148,3, 148,3, 142,4, 141,9, 135,7, 130,5, 129,0, 128,1, 127,2, 126,2(2C), 118,9, 102,0, 94,3, 82,4, 78,9, 76,9, 76,5, 74,4, 73,6, 72,9, 70,2, 69,6, 67,8, 65,4, 62,6, 49,2, 45,3, 42,7, 42,1, 41,3, 40,2, 40,0, 34,7, 28,9, 27,4, 23,0, 21,4, 21,4, 20,9, 17,5, 15,9, 14,39, 10,9, 9,2, 8,9.

Preparación 5

4"-O-(3-piridilacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (1,0 g) en DCM (10 ml) a 0ºC, se le añadió hidrocloruro de acetato de 3-piridilo (3,723 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,723 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1,241 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se lavó con agua a pH=10 (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente entonces se eliminó al vacío para producr la 2-'acetil-2'-O-acetil-3-O-descladinosil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A bruta, que se disolvió en MeOH y se agitó durante 10 hr. Entonces se eliminó el MeOH al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía utilizando DCM:MeOH:amoniaco = 90:3:0,3 para dar el *compuesto del título* (85 mg) como un sólido blanco.

MS (M+H) 883,9, RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,51, 8,49, 7,65, 7,26 (Py), 5,85 (8a-CONH), 5,04 (H-1"), 4,92 (H-13), 4,67 (H-4"), 4,37 (H-5"), 4,49 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,96 (H-3), 3,70 (H-5'), 3,65 (H-5), 3,62 (4"-CH2-Py), 3,49 (H-11), 3,27 (3"-OMe), 3,15 (H-2'), 3,13 (6-OMe), 2,66 (H-2), 2,52 (H-3'), 2,34 (H-2"a), 2,29 (3'-NMe2), 2,25 (H-10), 1,91 (H-4), 1,91 (H-14a), 1,68 (H-7a), 1,68 (H-4'a), 1,62 (H-2"b), 1,55 (H-7b), 1,47 (H-14b), 1,34 (6-Me), 1,31 (5"-Me), 1,18 (5'-Me), 1,18 (2-Me), 1,18 (H-4'b), 1,16 (10-Me), 1,14 (12-Me), 1,09 (8-Me), 1,06 (4-Me), 0,98 (3"-Me), 0,86 (15-Me).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176,8, 174,0, 170,0, 148,5, 148,4, 136,3, 129,0, 123,4, 102,3, 95,0, 80,1, 79,7, 78,4, 77,2, 76,7, 73,8, 72,5, 70,4, 70,0, 67,8, 62,4, 65,1, 51,4, 49,1, 45,4, 42,6, 42,6, 41,8, 40,5, 40,0, 38,0, 34,7, 28,5, 23,4, 23,4, 21,3, 21,3, 21,2, 20,9, 15,8, 14,6, 10,8, 9,2, 9,0.

Ejemplo 6

4"-O-(p-nitrofenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (300 mg) en tolueno (5 ml) se le añadió isocianato de p-nitrofenilo (2,235 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 120 hr. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se disolvió en MeOH y se agitó durante 10 hr. Entonces se eliminó el MeOH al vacío y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía utilizando DCM:MeOH:amoniaco = 90:3:0,3 para producir el *compuesto del título* (85 mg) como un sólido de color blanco-amarillo.

MS (M+H) 969,8, RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,61, 8,20 (Ph), 6,12 (8a-CONH), 5,00 (H-1"), 4,99 (H-13), 4,84 (H-2'), 4,66 (H-4"), 4,38 (H-5"), 4,52 (H-1'), 4,17 (H-8), 4,05 (H-5'), 3,90 (H-3), 3,60 (H-5), 3,60 (H-3'), 3,50 (H-11), 3,37 (3"-OMe), 3,15 (6-OMe), 2,72 (H-2), 2,47 (H-2"a), 2,42 (3'-NMe2), 2,26 (H-10), 2,12 (2'-OC=O-CH3), 1,95 (H-4), 1,95 (H-14a), 1,88 (H-4'a), 1,71 (H-2"b), 1,68 (H-7a), 1,54 (H-7b), 1,44 (H-14b), 1,38 (H-4'b), 1,35 (6-Me), 1,28 (5"-Me), 1,23 (5'-Me), 1,23 (2-Me), 1,23 (3"-Me), 1,19 (10-Me), 1,14 (12-Me), 1,10 (8-Me), 0,98 (4-Me), 0,87 (15-Me).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174,8, 174,6, 169,8, 152,3, 143,5, 142,8, 124,8, 117,5, 101,1, 96,4, 82,4, 79,9, 79,6, 79,0, 76,9, 73,6, 73,0, 70,7, 70,2, 67,8, 62,7, 62,6, 51,1, 49,2, 45,1, 41,8, 41,8, 41,4, 40,8, 40,2, 35,2, 31,3, 23,3, 22,4, 21,3, 20,1, 20,1, 20,1, 17,2, 15,8, 14,9, 10,5, 9,3, 9,5.

Ejemplo 7

4”-O-(3-trifluorometilfenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 300 mg de 2’-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (0,373 mmol) en 5 ml de tolueno se le añadió isocianato de 3-trifluorometilfenilo (2,235 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 120 hr. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se disolvió en MeOH y se agitó durante 10 hr. Entonces se eliminó el MeOH al vacío y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía utilizando DCM:MeOH:amoniaco = 90:3:0,3 para producir el *compuesto del título* (221 mg) como un sólido de color blanco-amarillo.

MS (M+H) 994,1, RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,78, 7,59, 7,42, 7,32 (Ph), 5,83 (8a-CONH), 5,07 (H-1”), 4,97 (H-13), 4,65 (H-4”), 4,38 (H-5”), 4,48 (H-1’), 4,16 (H-8), 3,99 (H-3), 3,98 (H-5’), 3,68 (H-5), 3,50 (H-11), 3,35 (3”-OMe), 3,25 (H-2’), 3,17 (6-OMe), 2,82 (H-3’), 2,71 (H-2), 2,47 (3’-NMe2), 2,43 (H-2”a), 2,28 (H-10), 1,93 (H-4), 1,91 (H-14a), 1,72 (H-7a), 1,68 (H-2”b), 1,57 (H-7b), 1,46 (H-14b), 1,38 (6-Me), 1,25 (H-4’b), 1,23 (5”-Me), 1,23 (5’-Me), 1,23 (2-Me), 1,21 (3”-Me), 1,19 (10-Me), 1,14 (12-Me), 1,13 (8-Me), 1,09 (4-Me), 0,88 (15-Me).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176,6, 174,4, 153,0, 138,4, 131,1, 129,4, 121,5, 119,9, 115,2, 102,8, 95,7, 80,1, 78,3, 79,6, 78,8, 77,0, 74,1, 73,2, 70,7, 70,3, 68,2, 65,1, 62,9, 51,7, 49,5, 45,5, 42,7, 42,2, 41,8, 41,0, 40,2, 35,1, 29,7, 23,6, 21,6, 21,4, 21,2, 21,0, 17,7, 16,0, 15,2, 10,9, 9,5, 9,5.

Preparación 8

4”-O-(cloroacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2’-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (210 mg) en DMC (3 ml) se le añadió ácido cloroacético (123 mg) y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió HCl de EDC (250 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (10 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. La reacción se extinguió mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado (20 ml), y después se añadió DCM (20 ml) a la mezcla de reacción. El pH de la disolución resultante se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío.

Se disolvió el residuo marrón en MeOH (20 ml) y se agitó durante la noche. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH-DCM-NH_4OH=4:90:0,5 para obtener el *compuesto del título* (150 mg) como un sólido de color amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 839,8.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5,65 (8a-CONH), 5,08 (H-1”), 4,93 (H-13), 4,73 (H-4”), 4,55 (H-1’), 4,37 (H-5”), 4,20 (H-8), 4,13 (AB, $\underline{CH_2}Cl$), 4,07 (AB, $\underline{CH_2}Cl$), 4,00 (H-3), 3,72 (H-5’), 3,67 (H-5), 3,47 (H-11), 3,32 (H-3”OMe), 3,32 (H-2’), 3,15 (6-OMe), 2,83 (H-3’), 2,69 (H-2), 2,54 (3’-NMe2), 2,40 (H-2”a), 2,30 (H-10), 2,0-1,85 (H-4’a, H-4 y H-14a), 1,64 (H-2”b), 1,63 (H-7a), 1,51 (H-7b), 1,46 (H-14b), 1,35 (H-6Me), 1,29-1,09 (H-4’b, H-2Me, H-5’Me, H-5”Me, H-3”Me, H-10Me, H-12Me, H-8Me), 1,04 (H-4Me), 0,89 (H-15).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,0, 173,9, 166,7, 101,7, 94,8, 80,4, 79,8, 78,4, 76,8, 76,7, 73,9, 72,6, 70,4, 70,0, 67,3, 65,2, 62,4, 51,5, 49,1, 45,1, 42,5, 42,1, 41,8, 40,6, 40,3, 40,1, 34,6, 30,1, 29,3, 23,5, 21,3, 21,1, 20,8, 20,5, 17,5, 15,8, 14,6, 10,8, 9,2, 9,1.

Preparación 9

4”-O-acriloil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2’-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (1,80 g) en tolueno seco (30 ml), bajo una atmósfera de argón, se le añadió TEA (2,90 ml) en una porción. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de 3-cloropropionilo (0,63 ml) durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron dos equivalentes más de TEA y un equivalente de cloruro de 3-cloropropionilo y se agitó durante 2 h más. La reacción se extinguió mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado (60 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (3 x 30 ml). Los extractos de tolueno reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El producto bruto de la etapa anterior se disolvió en MeOH (100 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 hr. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (MeOH-DCM-NH4OH=5:90:0,5) para producir el *compuesto del título* (1,54 g) como un sólido blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 817,5.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,46 (CH2=CHC(O)O), 6,14 46 (CH2=CHC(O)O), 5,90 (CH2=CHC(O)), 5,62 (8a-CONH), 5,08 (H-1"), 4,94 (H-13), 4,76 (H-4"), 4,57 (H-1'), 4,37 (H-5"), 4,15 (H-8), 4,00 (H-3), 3,68 (H-5'), 3,68 (H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 177,0, 173,9, 165,5, 131,4, 127,6, 101,8, 94,8, 79,6, 78,4, 78,3, 76,7, 76,6, 73,9, 72,6, 70,5, 70,0, 67,4, 65,1, 62,7, 51,5, 49,1, 45,1, 42,5, 42,0, 41,9, 40,6, 40,1, 34,8, 34,6, 29,6, 23,5, 21,3, 21,1, 20,7, 20,5, 17,6, 15,8, 14,6, 14,1, 10,8, 9,3, 9,1.

Preparación 10

11,12-carbonato de 4"-O-N-(2-piridilmetil)carbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (10a)

4",11-bis[N-(2-piridilmetil)carbamoil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (10b)

Se formó una disolución del intermedio 5 (200 mg) en (2-aminometil)piridina (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. Se añadieron DCM (30 ml) y H_2O (30 ml). Las capas se separaron, y la capa de DCM se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre carbonato de potasio y se concentró al vacío.

Al residuo se le añadió MeOH (20 ml) y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH-DCM-NH_4OH=5:90:0,5 para obtener

preparación 10a (70 mg)

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 924,0, y

preparación 10b

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 1032,3.

Preparación 11

11,12-carbonato de 4"-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de carbonato 11,12-cíclico de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (950 mg) en DMC (10 ml) y DMF seca (13 ml) se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (1360 mg) y la suspensión blanca resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió hidrocloruro de EDC (140 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (75 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (50 ml), después se añadió DCM (50 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío.

El residuo marrón se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando DCM:MeOH:NH_4OH = 90:3:0,3 para producir el *compuesto del título* (850 mg) como un sólido de color blanco-amarillo.

MS (M+H) 970,9, RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9,11, 8,26, 8,12, 7,92, 7,78, 7,61 (Ql), 7,89 (4"-OCOCHCH-Ql), 6,75 (4"-OCOCHCH-Ql), 5,04 (H-1"), 4,96 (H-13), 4,87 (H-4"), 4,59 (H-1'), 4,45 (H-11), 4,42 (H-5"), 4,02 (H-3), 4,07 (H-8), 3,67 (H-5'), 3,63 (H-5), 3,38 (3"-OMe), 3,18 (6-OMe), 2,76 (H-2), 2,46 (H-2"a), 2,39 (H-10), 2,39 (3'-NMe2), 1,92 (H-4), 1,87 (H-14a), 1,85 (H-4'a), 1,85 (H-7a), 1,71 (H-2"b), 1,60 (H-14b), 1,55 (H-7b), 1,45 (12-Me), 1,36 (H-4'b), 1,35 (6-Me), 1,30 (10-Me), 1,26 (2-Me), 1,22 (5"-Me), 1,21 (5'-Me), 1,15 (8-Me), 1,15 (3"-Me), 1,01 (4-Me), 0,92 (H-15).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175,5, 169,9, 166,1, 148,7, 148,7, 148,5, 142,6, 135,9, 130,7, 128,3, 128,3, 127,5, 127,5, 126,9, 118,9, 101,0, 96,4, 85,3, 82,1, 80,9, 79,9, 78,7, 77,9, 75,9, 73,1, 68,0, 63,1, 50,9, 49,5, 45,5, 41,6, 41,8, 41,2, 40,5, 40,5, 35,3, 31,3, 22,8, 22,3, 21,5, 21,1, 17,6, 17,6, 15,1, 14,1, 11,8, 10,2, 9,9.

Ejemplo 12

11-morfoliniletilcarbamoil-4"-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 11-morfoliniletilcarbamato de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (138 mg) en DMC (1 ml) y DMF seca (1 ml) se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (214 mg) y la suspensión blanca resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió hidrocloruro de EDC (207 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (27 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (20 ml), después se añadió DCM (20 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó hasta 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x

20 ml). Los extractos de DCM reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío para producir 148 mg del derivado de 2'-O-acetilo de los *compuestos del título* como un sólido de color marrón-amarillo. MS (M+H) 1142,3.

El producto se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-DCM-amoniaco=5:90:0,5) para obtener el *compuesto del título* (105 mg) como un sólido de color blanco.

MS (M+H) 1100,3.

Preparación 13

4"-oxo-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución de 2'-O-acetil-6-O-metil8a-aza-8a-homoeritromicina A (1,17 g) se disolvió en DCM (13 ml), se le añadió piridina (0,265 ml) y se calentó a reflujo. Se añadió reactivo de peryodinando de Dess-Martin (2,8 g) en dos porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hr. La reacción se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre K_2CO_3, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se dejó en MeOH durante la noche, tras lo cual se eliminó el disolvente. El producto bruto (1,10 g) se purificó mediante cromatografía, eluyendo con una disolución al 25% de DCM-MeOH-amoniaco (90:9:0,5) para producir el *compuesto del título* (197 mg).

MS $(M+H)^+$: 761.

Preparación 14

6-O-alil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El intermedio 2b (0,3 g) se disolvió en acetona (10 ml) y la disolución se enfrió hasta 0-5ºC. Posteriormente se añadieron gota a gota disoluciones de cloruro de p-toluensulfonilo (0,51 g) en acetona (10 ml) y bicarbonato de sodio (0,45 g) en agua (10 ml) en una hora con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se evaporó la acetona a presión reducida, y se añadió a la disolución acuosa cloruro de metileno (10 ml), tras lo cual se extrajo a pH 9,8. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio, y se evaporaron a presión reducida, produciendo el *compuesto del título* (0,23 g).

Rf 0,535, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 100:100:20, MS (M+H) 789,6, RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,32 (8a-CONH), 6,06 (6-OCH$_2$CH), 5,15 (6-O-CH$_2$CH=CH$_2$a), 5,07 (6-O-CH$_2$CH=CH$_2$b), 4,98 (H-13), 4,95 (H-1"), 4,21 (H-8), 4,10 (H-5"), 4,01 (6-OCH$_2$), 4,01 (H-3), 4,48 (H-5), 4,48 (H-11), 3,31 (3"-OMe), 3,19 (H-2'), 3,03 (H-4"), 2,74 (H-2), 2,52 (H-3'), 2,39 (H-2"a), 2,34 (3'-NMe2), 2,00 (H-4), 1,95 (H-7a), 1,75 (H-14a), 1,64 (H-4'a), 1,54 (H-2"b), 1,48 (H-14b), 1,40 (6-Me), 1,30 (5"-Me), 1,26 (5'-Me), 1,25 (12-Me), 1,23 (2-Me), 1,18 (10-Me), 1,15 (8-Me), 1,13 (4-Me), 0,87 (15-Me).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175,8 (C-1), 174,5 (C-9), 137,6 (6-OCH$_2$CH), 115,7 (6-O-CH$_2$CH=CH$_2$), 103,3 (C-1'), 95,6 (C-1"), 81,4 (C-5), 80,2 (C-6), 79,9 (C-3), 78,1 (C-4"), 77,2 (C-13), 74,2 (C-12), 72,9 (C-3"), 70,9 (C-11), 70,8 (C-2'), 69,0 (C-5'), 65,9 (6-OCH$_2$), 65,7 (C-5"), 65,6 (C-3'), 49,4 (3"-OCH3), 45,6 (C-2), 42,8 (C-7), 42,2 (C-10), 41,6 (C-8), 41,5 (C-4), 40,4 (3'-NMe2), 35,4 (C-2"), 28,9 (C-4'), 29,4, 24,6, 23,5, 21,6, 21,5, 21,2, 18,1, 16,3, 10,9, 9,5 (10 x Me).

Preparación 15

6-O-[1-(3-quinolil)propen-3-il]-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución del ejemplo 14 (0,2 g) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió acetato de paladio (0,017 g) y tri-(*O*-tolil)fosfina (0,046 g). La mezcla se desgasificó burbujeando N_2 a través de ella durante 30 minutos y después se añadió 3-bromoquinoleína (0,102 ml) y trietilamina (0,106 ml). La mezcla de reacción se selló en un tubo bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó a 50ºC durante 2 hrs y a 90ºC durante 3 días. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía con EA-(n-hexano)-dietilamina (60:30:2) para producir el compuesto del título (0,038 g).

Rf 0,26, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina (100:100:20).

MS $(M+H)^+$ 916,8.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 9,03, 8,18, 8,06, 7,84, 7,65, 7,52 (6-O-CH$_2$-CH=CH-Q), 6,68 (6-*O*-CH$_2$-CH=CH-Q), 6,45 (8a-NH), 6,32 (6-*O*-CH$_2$-CH=CH-Q), 3,97 (6-*O*-CH$_2$-CH=CH-Q).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ: 149,6, 147,5, 132,5, 129,8, 129,1, 129,0, 128,0, 126,7 (6-O-CH$_2$-CH=CH-Q), 128,4 (6-O-CH$_2$-CH=CH-Q), 129,8 (6-*O*-CH$_2$-CH=CH-Q), 79,6 (C-6), 64,2 (6-*O*-CH$_2$-CH=CH-Q).

Preparación 16

11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-imidazolilcarbonil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (300 mg) en DMF seca (3 ml) y THF seco (0,6 ml) se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. A la disolución de reacción se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (480 mg) en una porción, seguido de la adición en porciones de una suspensión oleosa al 60% de NaH (71 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a 0ºC durante 1 h y después se extinguió con agua (30 ml). El sólido se filtró y se secó para producir el *compuesto del título* (304 mg) como un sólido blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 925,9.

Preparación 17

11-bencilcarbamoil-4"-O-[3-[(3-quinolil)bencilamino]-1-propion-1-il]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución del ejemplo 11 (250 mg) y bencilamina (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr. La mezcla de reacción entonces se suspendió en 30-50 ml de DCM y se lavó con agua a pH=7 (5 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente entonces se eliminó al vacío para producir un producto bruto que entonces se purificó mediante cromatografía utilizando DCM:MeOH:NH_4OH = 90:3:0,3 para producir el *compuesto del título* (189 mg) como un sólido de color blanco-amarillo.

Utilizando el mismo método general descrito anteriormente para obtener el compuesto 17 se prepararon los siguientes compuestos.

Preparación 18

11-(4-fenilbutil)carbamoil-4"-O-[3-(3-quinolil)-(4-fenilbutil)-propion-1-il]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 11 (250 mg) se hizo reaccionar con 1 ml de 4-fenilbutilamina para producir el *compuesto del título* (98 mg).

MS (M+H) 1268,9.

Ejemplo 19

11-(2-piridilmetil)carbamoil-4"-O-[3-(3-quinolil)-(2-piridilmetil)-propion-1-il]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 11 (250 mg) se hizo reaccionar con 1 ml de 2-(aminometil)piridina para producir el *compuesto del título* (137 mg).

MS (M+H) 1187,2.

Preparación 20

11-(1-propen-3-il)carbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución de 11,12-ciclocarbonato de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (150 mg) en alilamina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se suspendió en 50 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con agua a pH=7 (5 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). El disolvente entonces se eliminó al vacío para producir un producto bruto que entonces se purificó mediante cromatografía utilizando CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH = 90:3:0,3 para producir el *compuesto del título* (104 mg) como un sólido de color blanco-amarillo.

MS (M+H) 846,7, RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,86 (CH2=CH-), 5,18 (CH2=CH-), 5,00 (H-1"), 4,97 (H-13), 4,44 (H-1'), 4,21 (H-11), 4,03 (H-5"), 4,27 (H-3), 4,20 (H-8), 3,84 (CH2=CH-CH2-), 3,81 (H-10), 3,75 (H-5), 3,50 (H-5'), 3,33 (3"-OMe), 3,19 (H-2'), 3,28 (6-OMe), 3,02 (H-4"), 2,75 (H-2), 2,53 (H-3'), 2,44 (H-2"a), 2,33 (3'-NMe2), 2,02 (H-4), 1,78 (H-14a), 1,70 (H-4'a), 1,55 (H-7b), 1,53 (H-14b), 1,52 (H-2"b), 1,37 (6-Me), 1,34 (8-Me), 1,29 (5"-Me), 1,28 (10-Me), 1,24 (12-Me), 1,24 (3"-Me), 1,23 (5'-Me), 1,21 (2-Me), 1,21 (H-4'b), 1,04 (4-Me), 0,87 (15-Me).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175,4, 173,5, 171,0, 134,1, 115,6, 102,7, 96,5, 79,6, 78,6, 78,5, 77,7, 77,7, 77,6, 75,3, 72,4, 70,3, 68,6, 65,7, 65,2, 60,6, 50,5, 49,1, 45,7, 43,2, 42,8, 42,6, 41,4, 39,4, 34,7, 28,6, 22,4, 21,8, 21,1, 20,8, 20,8, 17,8, 16,5, 14,8, 13,8, 10,9, 10,8.

Utilizando el mismo método general descrito anteriormente para obtener el compuesto 17 se prepararon los siguientes compuestos.

Preparación 21

11-bencilcarbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se hizo reaccionar el 11,12-ciclocarbonato de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (80 mg) con 1 ml de bencilamina para producir el *compuesto del título* (73 mg).

MS (M+H) 896,9.

Preparación 22

11-isobutilcarbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se hizo reaccionar el 11,12-ciclocarbonato de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (80 mg) con 1 ml de isobutilamina para producir el *compuesto del título* (69 mg).

MS (M+H) 862,9, RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,03 (11-OCONH), 5,01 (H-1"), 4,84 (H-11), 4,75 (H-13), 4,44 (H-1'), 4,31 (H-3), 4,07 (H-5"), 3,84 (H-8), 3,81 (H-5), 3,50 (H-5'), 3,34 (3"-OMe), 3,30 (6-OMe), 3,18 (H-2'), 3,06 ($(CH_3)_2CHCH_{a2}$-), 3,02 (H-4"), 2,98 ($(CH_3)_2CHCH_{b2}$-), 2,74 (H-2), 2,74 (H-10), 2,51 (H-3'), 2,43 (H-2"a), 2,32 (3'-NMe2), 2,08 (H-4), 1,80 (H-14a), 1,79 ($(CH_3)_2CHCH_2$-), 1,72 (H-4'a), 1,70 (H-7a), 1,63 (H-7b), 1,56 (H-2"b), 1,52 (H-14b), 1,38 (6-Me), 1,29 (8-Me), 1,29 (5"-Me), 1,26 (H-4'b), 1,24 (2-Me), 1,24 (5'-Me), 1,23 (12-Me), 1,23 (3"-Me), 1,18 (10-Me), 1,18 (4-Me), 0,92 ($(CH_3)_2CHCH_2$-), 0,87 (H-15).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176,1, 174,3, 156,2, 103,6, 97,3, 80,5, 79,3, 79,3, 78,5, 78,1, 77,5, 76,1, 73,2, 71,1, 69,5, 66,0, 65,9, 51,2, 49,9, 49,0, 46,6, 44,1, 43,7, 43,5, 42,3, 40,7, 35,6, 29,2, 23,2, 22,5, 22,0, 21,7, 21,5, 20,3, 18,6, 15,6, 14,5, 11,6

Preparación 23

11-(2-piridilmetil)carbamoil-6-O-metilcarbamoil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se hizo reaccionar el 11,12-ciclocarbonato de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (80 mg) con 1 ml de 2-(aminometil)piridina para producir el *compuesto del título* (21 mg).

MS (M+H) 897,9.

Preparación 24

11-(2-morfolinoetil)carbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se hizo reaccionar el 11,12-ciclocarbonato de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (80 mg) con 1 ml de N-(2-aminoetil)morfolina para producir el *compuesto del título* (61 mg).

MS (M+H) 920,1.

Ejemplo 25

4"-O-(4-(3-quinolil)butanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2'-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (100 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) y DMF (1 ml) se le añadió ácido 3-(4-quinolil)butanoico (130 mg) y se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón mediante la aplicación de un baño de agua helada externo. A la disolución de reacción se le añadió HCl de EDC (119 mg) en una porción, seguido de DMAP (15 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (20 ml), después se añadió diclorometano (20 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó a 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos de diclorometano reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (50 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (metanol-EtOAc=2:8) para obtener el *compuesto del título* (28 mg) como un sólido de color amarillo.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 960.

Preparación 26

4"-O-{3-[(2-morfolinoetil)amino]-3-(3-quinolil)propanoil}-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución del ejemplo 4 (40 mg) en N-(2-etilamino)morfolina (0,5 ml) que se había agitado a temperatura ambiente durante dos días se le añadieron CH_2Cl_2 (30 ml) y H_2O (30 ml). Las capas se separaron, y la capa de

diclorometano se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera (20 x 20 ml), se secó sobre K_2CO_3 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH=5:90:0,5 para obtener el *compuesto del título* (18 mg) como un sólido de color amarillo. MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 1060.

Preparación 27

4"-O-(3-quinolilcarbonil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 2'-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (90 mg) en CH_2Cl_2 (0,8 ml) y DMF (0,8 ml) se le añadió ácido 3–quinolincarboxílico (95 mg, 0,55 mmol) y después se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón mediante la aplicación de un baño de agua helada externo. A la disolución de reacción se le añadió HCl de EDC (106 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (14 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. La reacción se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado (20 ml), después se añadió diclorometano (20 ml) y el pH de la disolución resultante se ajustó a 9,5 con NaOH 2 N. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos de diclorometano reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (50 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice empleando MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH=5:90:0,5 para obtener el *compuesto del título* (88 mg) como un polvo de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 918.

Preparación 28

4"-O-(5-(4-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 4-pentenoico (0,90 ml) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió Et_3N (0,259 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió cloruro de pivaloílo (0,220 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió piridina (0,3 ml), 2'-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (300 mg) y DMAP (13 mg). La mezcla resultante se agitó durante 4 hr, durante las cuales se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. En ese momento un análisis mediante TLC (MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH=9:90:0,5) de la mezcla de reacción reveló la presencia del macrólido de partida. Otra cantidad de anhídrido mixto del ácido 4-pentenoico (0,63 ml) en CH_2Cl_2 (1 ml), Et3N (0,086 ml) y cloruro de pivaloílo (0,073 ml) se preparó y se añadió a la mezcla de reacción a 0ºC, y se agitó durante 4 h más. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (20 ml), después se añadió a la mezcla de reacción CH_2Cl_2 (30 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío. El residuo sólido blanco se disolvió en metanol (70 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice empleando MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH=5:90:0,5 para obtener el *compuesto del título* (263 mg) como un polvo de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 845.

Ejemplo 29

4"-O-(5-(3-quinolil)-4-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución de 4"-O-(3-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (200 mg, 0,24 mmol) en 3 ml de DMF se desoxigenó con argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadió 3-bromoquinoleína (0,096 ml, 0,71 mmol), trietilamina (0,164 ml, 1,20 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,05 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (30 mg, 0,10 mmol). La mezcla entonces se calentó a 80ºC durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se extrajo con salmuera (50 ml), se secó sobre K_2CO_3 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleando EtOH:MeOH=7:3 para obtener el *compuesto del título* (60 mg) como un sólido de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 972.

Ejemplo 30

4"-O-(5-(3-quinolil)-3-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (50 mg) en tolueno (1,5 ml) y DMF (0,02 ml) se le añadió ácido 4-(3-quinolil)-3-butenoico (42 mg) y después se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón mediante la aplicación de un baño de agua helada externo. A la mezcla de reacción se le añadió DPTC (42 mg) en una porción, seguido de la adición de DMAP (7 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 h. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (20 ml), después a la mezcla de reacción se le añadió CH_2Cl_2 (10 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K2CO3 y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice

empleando EtOAc:MeOH=7:3 para obtener el *compuesto del título* (27 mg) como un polvo de color blanco. MS (ES) *m/z*: $[MH]^+$ 972.

Ejemplo 31

4"-O-(4-(3-quinolil)-3-butenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido (3-quinolin)-3-butenoico (132 g) en CH_2Cl_2 (2 ml) y DMF (0,1 ml) se le añadió Et_3N (0,088 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió cloruro de pivaloílo (0,076 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,3 ml) y después 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (70 mg) y después DMAP (10 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 hr, durante las cuales se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (20 ml), después se añadió a la mezcla de reacción CH_2Cl_2 (30 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice empleando EtOAc:MeOH=7:3 para obtener el *compuesto del título* (38 mg) como un sólido de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 958.

Ejemplo 32

4"-O-(5-(3-quinolil)pentanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 5-(3-quinolin)pentanoico (0,141 g) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió Et_3N (0,088 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió cloruro de pivaloílo (0,076 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,2 ml) y después 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (100 mg) y después DMAP (14 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 hr, durante las cuales se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. En ese momento un análisis mediante TLC ($MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH$=9:90:0,5) de la mezcla de reacción reveló la ausencia del macrólido de partida. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (20 ml), después se añadió a la mezcla de reacción CH_2Cl_2 (30 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice empleando EtOAc:MeOH=7:3 para obtener el *compuesto del título* (22 mg) como un sólido de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 974.

Preparación 32b

4"-O-(3-(2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)propanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 3(2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)propanoico (30 mg) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió Et_3N (0,023 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de pivaloílo (0,02 ml, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió piridina (0,05 ml) y después 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (30 mg). La mezcla resultante se agitó durante 24 hr, durante las cuales se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (20 ml), después se añadió a la mezcla de reacción CH_2Cl_2 (20 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron al vacío. El residuo marrón se disolvió en metanol (30 ml) y se agitó durante la noche, y después el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice empleando EtOAc:MeOH=7:3 para obtener el *compuesto del título* (4 mg) como un sólido de color marrón. MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 952.

Preparación 33

4"-O-{3-[4-(3-quinolil)butoxi]propanoil}-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de 4"-O-propenoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina (100 mg) en CH_3CN (2,0 ml) se le añadió 4-(3-quinolil)-1-butanol (70 mg) y DBU (0,1 ml). Esta mezcla se calentó a 80ºC durante 24 h. En ese momento se añadió más cantidad de DBU (0,1 ml) y se agitó durante 24 h más. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna SPE (2,0 SiO2, gradiente discontinuo SPE comenzando con EtOAc y procediendo hasta MeOH al 30% en EtOAc). Mediante este sistema se elimina el exceso de reactivos de quinoleína. El macrólido se purificó mediante gel de sílice empleando EtOAc:MeOH=7:3 para obtener el compuesto del título (22 mg) como un sólido de color blanco. MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 1002.

Preparación 34

11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-(1H-1-imidazolilcarbonil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Una disolución de 2'-O-acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (300 mg) en DMF seca (3 ml) y THF seco (0,6 ml) se enfrió hasta 0ºC en un baño de agua helada bajo una atmósfera de argón. A la disolución de reacción se le añadió 1,1'-carbonilimidazol (480 mg) en una porción, seguido de la adición discontinua de una suspensión en aceite de NaH al 60% (71 mg). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a 0ºC durante 1 h. En ese momento un análisis mediante TLC de la mezcla de reacción reveló la conversión completa del material de partida en un nuevo producto. La reacción se extinguió mediante la adición gota a gota de agua fría (30 ml), durante lo cual el compuesto precipita. El sólido precipitado se filtró y se secó para producir el *compuesto del título* (304 mg) como un sólido de color blanco.

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 925,9.

Preparación 35

11,12-carbonato de 4"-O-N-(2-piridilmetil)carbamoil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Preparación 36

4",11-bis(N-(2-piridilmetil)carbamato) de 6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se preparó una disolución de 11,12-carbonato de 2'-O-acetil-4"-O-imidazolcarbonil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (200 mg) en (2-aminometil)piridina (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó expuesta a la atmósfera a temperatura ambiente durante 3 h. En ese momento una TLC indicó la convención completa del material de partida en un(unos) nuevo(s) producto(s). A la mezcla de reacción se le añadió CH_2Cl_2 (30 ml) y H_2O (30 ml). Las capas se separaron, y la capa de diclorometano se lavó con H_2O (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre K_2CO_3 y se concentró al vacío.

Al residuo se le añadió MeOH (20 ml) y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice usando MeOH-CH_2Cl_2-NH_4OH = 5:90:0,5. El tratamiento de la primera fracción de la cromatografía produjo la *preparación 35* (70 mg).

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 924,0.

Continuando con la elución de la columna de cromatografía se produjo la *preparación 36* (30 mg).

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 1032,3.

Ejemplo 37

4"-O-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolil)etilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Preparación 38

4"-O-[3-(3-quinolil)etilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución del ejemplo 2 en EtOH (8 ml) se añadió tampón AcOH-AcONa (pH 5) gota a gota hasta un valor de pH de 6,5. Después se añadió catalizador Pd/C al 10% (0,025 g) y la mezcla se agitó bajo una presión de hidrógeno de 1,4 x 10^5 Pa durante 4 hr. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió H_2O (10 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) y se realizó una extracción a pH 6. El extracto orgánico se secó y se evaporó para producir una mezcla de los dos compuestos del título (0,054 g).

Una purificación mediante cromatografía en columna (sílice; CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH 90:9:0,5) produjo el *ejemplo 37* [Rf = 0,81, MS (M+H) 950] y la *preparación 38* [Rf = 0,69, MS (M+H) 946], TLC: CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH 90:9:1,5.

Preparación 39

4"-O-(4-butenilcarbonil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 4-pentenoico (2,5 ml) en 20 ml se le añadió Et_3N (0,7 ml, 5 eqv.) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de pivaloílo (0,6 ml) a la disolución, se agitó durante 30 min más y después se añadió piridina (0,8 ml) y DMP (0,08 g) a la mezcla de reacción. Después de esto se añadió gota a gota 2'-O-acetil-6-OH-8a-aza-8a-homoeritromicina A (0,5 g) en 30 min y después piridina (10 ml). Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se extrajo a pH 4 y 9. El extracto orgánico a pH 4 produjo, después de la evaporación del disolvente, un residuo oleoso (2,84 g), que se disolvió en MeOH (110 ml), y se agitó durante 30 hr. Después el

metanol se eliminó a presión reducida, produciendo un residuo oleoso (2,71 g). El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH =90:90:0,5) para producir el *compuesto del título* (0,125 g).

MS (ES) m/z: $[MH]^+$ 845.

Ejemplo 40

4"-O-[3-(3-quinolil)-4-butenilcarbonil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 39 (0,125 g) se disolvió en DMF (1,5 ml), después se añadió acetato de paladio(II) (2,4 mg) y tri-o-tolilfosfina (6,4 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón durante 20 min. A la disolución se le añadió 3-bromoquinoleína (0,022 ml) y TEA (0,029 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 38 hr. Una extracción con EtOAc y una evaporación produjeron el producto bruto (0,156 g), que tras una purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc-n-C_6H_{12}-DEA=100:100:20, produjo el compuesto del título. MS (M+H) 958.

Ejemplo 41

11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El intermedio 3 (0,9 g) y *t*-butilcarbonato de *cis*-3-(3-quinolil)propenilo (0,630 g) se cargaron en un matraz de evaporador rotatorio de 50 ml. Se cargó tolueno (18 ml) para disolver los sólidos. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en tolueno (18 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (25 ml) y se eliminaron aproximadamente 7 ml de disolvente al vacío. La disolución residual se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas y se desoxigenó con argón. Se cargaron $Pd_2(dba)_3$ (40 mg) y dppb (37 mg) en la disolución y se calentó a 80ºC durante 1 hora. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio, el residuo se disolvió en metanol en 200 ml, se acidificó con ácido fórmico hasta pH 5 y se dejó durante la noche. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se separó mediante cromatografía en columna con $CHCl_3$-MeOH-amoniaco concentrado (6:1:0,1) para proporcionar el compuesto del título (0,35 g). MS (M+H) 917.

Preparación 42

11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-4"-O-(4-nitrofenilacetil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución de ácido 4-nitrofenilacético (0,35 g) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió Et3N (0,26 ml) y la mezcla resultante se enfrió hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de pivaloílo (0,23 ml) a la disolución, se agitó durante 30 min más y después se añadió piridina (4,0 ml) a la mezcla de reacción. La 2'-O-acetil-11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A preparada con anhídrido acético en el ejemplo 41 (0,35 g) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 hr bajo una atmósfera de argón. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se extrajo a pH 4 y 9. El extracto orgánico a pH 4 produjo, después de la evaporación del disolvente, un residuo oleoso (0,97 g), que se disolvió en 100 ml de metanol y se dejó 12 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla de reacción produjo un residuo en forma de una suspensión. Una purificación mediante cromatografía en columna (CH_2CI_2-MeOH-NH_4OH =90:9:1,5) produjo el *compuesto del título* (0,14 g). MS (M+H) 1080.

Preparación 43

11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-4"-oxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 41 se disolvió en MeOH (20ml) and 0,042 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 12 hr a temperatura ambiente, después se disolvió en DCM (8 ml), después se añadió $NaHCO_3$ (0,30 g) y piridina (0,06 ml). A la mezcla de reacción se le añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (0,840 g) de forma discontinua durante 5 hr y la mezcla se agitó durante 20 hr. Una extracción con DCM produjo la 11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-2'-acetil-4"-oxo-8a-aza-8a-homoeritromicina A (0,25 g), que después de una desprotección en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente durante la noche, produjo 0,220 g del compuesto del título. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna (CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH =90:9:1,5) para producir el compuesto del título (0,075 g). MS (M+H) 915.

Preparación 44

11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-4"-O-propenoil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 41 se disolvió en MeOH (20 ml) - (0,042 ml de anhídrido acético, 12 hr a temperatura ambiente), entonces se trató con cloruro de 3-cloropropionilo (0,070 ml) en tolueno seco (5 ml), y se añadió TEA (0,26 ml) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hr. La reacción se extinguió mediante la adición de 15 ml de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (10 ml). Los extractos de tolueno reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre carbonato de potasio y se concentraron al vacío. El producto bruto de la etapa anterior se desprotegió disolviendo en MeOH (60 ml) y agitando a temperatura ambiente durante 24 hr. El disolvente se evaporó para producir el *compuesto del título* (0,25 g). MS (M+H) 971.

Preparación 44A

6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se suspendieron 3,76 g de mezcla de las 9(E)- y 9(Z)-oximas de 6-O-etileritromicina y 5,69 g of $NaHCO_3$ en 230 ml de una mezcla de acetona:agua = 1:1, y se enfriaron hasta 0ºC. Se añadió gota a gota una disolución de 6,46 g de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 55 ml de acetona a lo largo de un periodo de 30 minutos, y la suspensión se agitó durante 15 horas, permitiendo que se calentase hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la acetona a presión reducida, se añadieron 100 ml de DCM y 100 ml de agua, el pH se ajustó a 9,5 con NaOH 2 M, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de EA:n-hexano:dietilamina = 600:300:20 produciendo el *compuesto del título* (0,835 g).

MS (ES+) 777,5 $[MH]^+$.

Preparación 45

2'-O-acetil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 44 (735 mg) se disolvió en 20 ml de DCM a temperatura ambiente. Se añadió $NaHCO_3$ (358 mg) y anhídrido acético (98,4 μl) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 20 ml de una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml), se lavó la capa orgánica con 20 ml de salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó a presión reducida, produciendo el *compuesto del título* (661 mg).

MS (ES+) 819,7 $[MH]^+$.

Preparación 46

2'-O-acetil-4"-O-(4-nitrofenil)acetil-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se disolvieron ácido (4-nitrofenil)acético (110 mg) y trietilamina (85,5 μl) en 5 ml de DCM, se enfrió hasta 0ºC en N_2, se añadió cloruro de pivaloílo (75,2 μl) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de esto se añadió piridina (108 μl), seguido de la adición del ejemplo 45 (100 mg) en DCM (5 ml) y DMAP (15 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se añadieron más cantidades de ácido 4-nitrofenilacético (110 mg), TEA (85,5 μl) y cloruro de pivaloílo (75,2 μl). Después de 20 horas de agitación, la reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado, la capa acuosa se lavó con DCM, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó, produciendo el *compuesto del título* (128 mg).

MS (ES+) 982,6 $[MH]^+$.

Ejemplo 47

4"-O-(4-nitrofenil)acetil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 46 (148 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción, después de la evaporación del disolvente, se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de DCM:metanol:amoniaco acuoso = 90:9:0,5, produciendo el *compuesto del título* (55 mg). MS (ES+) 940,4 $[MH]^+$.

Preparación 48

2'-O-acetil-4"-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 45 (100 mg) y el ácido 3-(3-quinolil)propenoílico (146 mg) se disolvieron en 6 ml de una mezcla de DCM:DMF = 1:1 y se enfriaron hasta 0ºC en N_2. Después de esto, se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (140,4 mg) y 15 mg de dimetilaminopiridina (15 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió más 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (70 mg) y se agitó durante 4 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó, produciendo el *compuesto del título* (119 mg).

MS (ES+) 1000,6 $[MH]^+$.

Ejemplo 49

4"-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se disolvieron 119 mg del ejemplo 48 en MeOH (5 ml) y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de diclorometano:metanol:amoniaco acuoso = 90:9:0,5, produciendo el *compuesto del título* (44 mg).

MS (ES+) 958,5 $[MH]^+$.

Preparación 50

6-O-alil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El intermedio 2 (4,25 g) y $NaHCO_3$ (6,34 g) se suspendieron en 250 ml de una mezcla de acetona:agua = 1:1, y se enfriaron hasta 0ºC. Se añadió gota a gota una disolución de 7,19 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 55 ml de acetona a lo largo de un periodo de 30 minutos, y la suspensión se agitó durante 15 horas, permitiendo que se calentase hasta la temperatura ambiente. Se evaporó la acetona a presión reducida, se añadieron 100 ml de DCM y 100 ml de agua, el pH se ajustó a 9,5 con NaOH 2 M, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de acetato de etilo:n-hexano:dietilamina = 600:300:20, produciendo el *compuesto del título* (2,36 g).

MS (ES+) 789,4 $[MH]^+$.

Preparación 51

6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 50 (2,3 g) se disolvió en MeOH (40 ml) a pH 5-5,5, se añadieron 0,82 g de Pd al 10%/C y la mezcla se hidrogenó a una presión de 20 bares durante 20 horas. El metanol se evaporó, se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml), el pH se ajustó a 9,5 utilizando NaOH 1 M, la capa acuosa se lavó con 10 ml de DCM, la capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó a presión reducida, produciendo el *compuesto del título* (1,84 g).

MS (ES+) 792,0 $[MH]^+$.

Preparación 52

2'-O-acetil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 51 (390 mg) se disolvió en 20 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añadió $NaHCO_3$ y anhídrido acético, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 20 ml de una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó la capa acuosa con diclorometano (2 x 10 ml), se lavó la capa orgánica con 20 ml de salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó a presión reducida, produciendo el *compuesto del título* (372 mg).

MS (ES+) 833,4 $[MH]^+$.

Preparación 53

2'-O-acetil-4"-O-(p-nitrofenil)acetil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se disolvieron ácido (4-nitrofenil)acético (100 mg) y trietilamina (84 μl) en 5 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0ºC en N_2, se añadió cloruro de pivaloílo (74 μl) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de esto se añadió piridina (106 μl), seguido de la adición del ejemplo 52 (100 mg) en diclorometano (5 ml) y dimetilaminopiridina (15 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se añadieron más cantidades de ácido 4-nitrofenilacético (100 mg), TEA (84 μl) y cloruro de pivaloílo (74 μl). Después de 20 horas de agitación, la reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado, la capa acuosa se lavó con diclorometano, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre K_2CO_3 y se evaporó, produciendo el *compuesto del título* (118 mg).

MS (ES+) 996,6 $[MH]^+$.

Preparación 54

4"-O-(p-nitrofenil)acetil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (PL 14977)

El ejemplo 53 (118 mg) se disolvió en MeOH (... ml) y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de diclorometano: metanol: amoniaco acuoso = 90: 9:0,5, produciendo el *compuesto del título* (41 mg).

MS (ES+) 954,6 $[MH]^+$.

Preparación 55

2'-O-acetil-4"-O-(3-quinolil)acriloil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 52 (96 mg) y el ácido 3-(3-quinolil)acriloílico (137 mg) se disolvieron en 6 ml de una mezcla de diclorometano:N,N,-dimetilformamida = 1:1 y se enfrió hasta 0ºC en N_2. Después de esto, se añadieron 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (133 mg) y 15 mg de dimetilaminopiridina (15 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió más 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (66 mg) y se agitó durante 4 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado, la capa orgánica se lavó con salmuera y se evaporó, produciendo el *compuesto del título* (102 mg).

MS (ES+) 1014,6 $[MH]^+$.

Preparación 56

4"-O-(3-quinolil)acriloil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina A

El ejemplo 55 (102 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó en una columna de gel de sílice con un sistema de diclorometano: metanol: amoniaco acuoso = 90: 9:0,5, produciendo el *compuesto del título* (21 mg).

MS (ES+) 972,5 $[MH]^+$.

Preparación 57

4"-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-alil-8a-aza-8a-homoeritromicina A (PL 8307)

A una disolución del ejemplo 14 (120 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió anhídrido acético (0,018 ml) y bicarbonato de sodio (64 mg), y después se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añadió H_2O (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo 2'-O-acetil-6-O-alil-8a-aza-8a-homoeritromicina (100 mg), que se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y DMF (1,3 ml). A esta disolución se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (120 mg) y después se agitó a 0ºC. Después de 30 minutos se añadió EDCxHCl (116 mg), DMAP (15 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para completar la conversión (aproximadamente 24 horas). La reacción se completó CH_2Cl_2 (10 ml), H_2O (5 ml), tras lo cual se extrajo a pH 10. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (3x10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, para obtener 2'-O-acetil-4"-O-(3-quinolil) acriloil-6-O-propil-8a-aza-8a-homoeritromicina (90 mg). Este compuesto se agitó en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas, y se evaporó el MeOH a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice, utilizando un sistema de CH_2Cl_2-MeOH-NH3=90:4:0,4, para obtener el *compuesto del título* (24 mg).

Rf 0,312, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 100:100:20, MS (M+H) 970,7.

Ejemplo 58

4"-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-(1-(3-quinolil)propen-3-il)-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución del ejemplo 15 (100 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió anhídrido acético (0,013 ml) y bicarbonato de sodio (46 mg), y después se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción se añadió H_2O (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3x10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo 2'-O-acetil-6-O-[3-(3-quinolil)alil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A (80 mg), que se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y DMF (1,3 ml). A esta disolución se le añadió ácido 3-(3-quinolil)acrílico (83 mg) y después se agitó a 0ºC. Después de 30 minutos se añadió EDCxHCl (80 mg), DMAP (10 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para completar la conversión (aproximadamente 24 horas). Después de completarse la reacción CH_2Cl_2 (10 ml), H_2O (5 ml), tras lo cual se extrajo a pH 10. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener un producto oleoso (90 mg), se agitó en MeOH (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas para eliminar la 2'-protección, y se evaporó el MeOH a presión reducida. Mediante una cromatografía en una columna de gel de sílice, empleando un sistema de CH_2Cl_2-MeOH-NH_3=90:4:0,4 se obtuvo el *compuesto del título* (18 mg).

Rf 0,429, acetato de etilo-(n-hexano)-dietilamina 100:100:20, MS (M+H) 1097,8.

Preparación 59

4"-O-(propenoil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A

Se disolvió 2'-O-acetil-6-OH-8a-aza-8a-homoeritromicina A (290 mg) en 10 ml de tolueno y se evaporó el disolvente. Esto se realizó 2 veces. Después de esto, el residuo se disolvió de nuevo en 15 ml de tolueno y se agitó bajo una atmósfera de argón. A esta disolución se le añadieron 470 μl de TEA y 101 μl de cloruro de 3-cloropropionilo (en tres porciones en un periodo de 10 minutos). Después de 15 h se añadieron 235 μl de TEA y 50 μl de cloruro de 3 cloropropionilo. Después de 3 h se añadieron 170 μl de TEA y 25 μl de cloruro de 3-cloropropionilo. Después de esto

se añadieron 30 ml de $NaHCO_3$ saturado. Se extrajo con 3 x 20 ml de tolueno. El secado y evaporación del disolvente produjo 2'-O-acetil-4"-O-(propenoil)-8a-aza-8a-homoeritromicina A (261 mg), que se disolvió en 30 ml de MeOH y se agitó durante la noche para producir, después de la evaporación del disolvente, el *compuesto del título* (300 mg).

MS (ES+) 803,1.

Preparación 60

4"-O-{3-(N-metil-N-(4-nitrofenil)aminopropanoil}-8a-aza-8a-homoeritromicina A

A una disolución del ejemplo 59 (5 mg) en 200 μl de acetonitrilo se añadieron 5 eq. de hidrocloruro de *N*-metil-*N*-(4-nitrofenil)amina, seguido de la adición de 10 μl de DIPEA. Esta mezcla se calentó a 70ºC durante 12-48 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió la resina captadora [30 mg] (unida a un polímero de isocianato) y CH_2Cl_2 (600 μl). Después de 2 días la resina se retira mediante filtración, se lava con metanol (300 μl), CH_2Cl_2 (300 μl) y de nuevo con metanol (300 μl). El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (4,3 mg).

MS (ES+) 983,4.

Preparación 61

4"-O-{3-(N-metil-N-[2-(2-piridiletil]aminopropanoil}-8a-aza-8a-homoeritromicina A

3,5 mg; MS 939.

Ejemplos de farmacia

Comprimidos

	mg/comp.
Ingrediente activo	320
Lactosa	150
Etilcelulosa	20
Laurilsulfato de sodio	7
Estearato de magnesio	3
Núcleo del comprimido	500

Se mezclaron el ingrediente activo y la lactosa, y después se granularon empleando agua como fluido granulante. Se mezclaron los gránulos secos con etilcelulosa, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, y se formó el núcleo del comprimido empleando un troquel apropiado. Los comprimidos se pueden revestir usando técnicas y revestimientos convencionales.

Inyección

Se llenaron viales estériles con el ingrediente activo estéril (500 mg). Se purgó el espacio de cabeza del vial con nitrógeno estéril; se cerraron los viales con goma y sobretapones metálicos. Se puede reconstituir el producto disolviéndolo en agua para inyección (10 ml) u otro vehículo estéril adecuado para inyección poco antes de la administración.

Datos de actividad

Los valores de MIC ("microbial inhibition concentration", concentración de inhibición microbiana), obtenidos según el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) de los compuestos preferidos de la invención contra *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* susceptibles a la eritromicina fueron menores o iguales a 1 ug/ml.

En particular el ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo 4, ejemplo 37 y ejemplo 25 mostraron una MIC<=0,01 y <=2 ug/ml contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* susceptibles y resistentes a la eritromicina, respectivamente.

Los compuestos de la invención también son esencialmente no tóxicos en los niveles de dosis terapéuticamente útiles.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

4”-O-(4-nitrofenilacetil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(4-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(p-nitrofenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(3-trifluorometilfenilcarbamoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

11-morfoliniletilcarbamoil-4”-O-[3-(3-quinolil)-2-etenilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

11-(2-piridilmetil)carbamoil-4”-O-[3-(3-quinolil)-(2-piridilmetil)propion-1-il]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-(3-quinolil)butanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(5-(3-quinolil)-4-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(5-(3-quinolil)-3-pentenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-(3-quinolil)-3-butenoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(5-(3-quinolil)pentanoil)-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-quinolil)etilcarbonil]-6-O-metil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-[3-(3-quinolil)-4-butenilcarbonil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

11-O-[3-(3-quinolil)-2-propenil]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(4-nitrofenil)acetil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

4”-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-etil-8a-aza-8a-homoeritromicina A; y

4”-O-(3-quinolil)propenoil-6-O-[1-(3-quinolil)propen-3-il]-8a-aza-8a-homoeritromicina A;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

3. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para su uso en la terapia o profilaxis de infecciones bacterianas sistémicas o tópicas en el cuerpo de un ser humano o animal.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, mezclado con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.